

München 1979

Die Relation von A- zu B-Zellflächen in den
Langerhans'schen Inseln der Wistar-Ratte
nach Durchtrennung der vagalen Versorgung
des Pankreas

Karl Handschuh

1979

Meinen Eltern gewidmet



INHALT

	Seite
LITERATUR UND PROBLEMSTELLUNG	4
Zur Topographie des Pankreas	4
Morphologie der Langerhans'schen Inseln	4
A-Zell- zu B-Zellrelation in den Pan- kreasinseln beim Gesunden	6
Nervale Versorgung des Pankreas und der Langerhans'schen Inseln	7
A-Zell zu B-Zellrelation in den Pan- kreasinseln beim Diabetiker	8
Veränderungen in der Funktion des endo- krinen Pankreas nach abdominellen Operationen	9
Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln der Wistar-Ratte nach trunks- lärer Vagotomie	9
Größenveränderungen an den Pankreas- inseln	9
Veränderung der A:B-Zellrelation . . .	10
Veränderung des Blutzuckergehaltes nach Vagotomie	11

	Seite
Problemstellung	13
MATERIAL UND METHODE	14
Herstellung der histologischen Pankreas- schnitte	14
Modifizierte Färbemethode zur Darstellung der A- und B-Zellen im Pankreas mit STAINS-ALL	14
Ergebnis der Färbung	16
Photographische Technik	16
Auswertung der Photos	16
Statistische Methode	18
BEFUNDE	20
1. Einzelbefunde	20
a) Normaltiere	20
b) Tiere, denen 30 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde	22
c) Tiere, denen 40 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde	24
d) Tiere, denen 70 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde	26
2. Zusammenfassung der Einzelbefunde .	27

	Seite
3. Statistische Absicherung	29
4. Ergebnisse	30
DISKUSSION	33
Konsequenzen beim Diabetes mellitus .	37
ZUSAMMENFASSUNG	39
LITERATUR	41
LEBENS LAUF	46

LITERATURÜBERSICHT UND PROBLEMSTELLUNG

Zur Topographie des Pankreas

Das Pankreas ist in Höhe des zweiten Lendenwirbels sekundär retroperitoneal zwischen Duodenum und Milzhilus gelegen. Es hat beim Menschen ein Normalgewicht von 70 bis 90 g, mit einer Länge von 15 bis 22 cm und besteht aus Caput, Corpus und Cauda. Die Bauchspeicheldrüse hat endokrine (Langerhans'sche Inseln) und exokrine Funktionen. Die Langerhans'schen Inseln liegen meist in Cauda und Corpus und machen etwa 2% des Gesamtorgans aus.

Morphologie der Langerhans'schen Inseln

Wie bei allen Säugern liegen die Inselapparate der Wistar-Ratte inmitten des exokrinen Anteils des Pankreas und weisen meist kugelige oder ellipsoide Gestalt auf. Von dem sie umgebenden exokrinen Parenchym sind die Langerhans'schen Inseln nach entsprechender histologischer Färbung gut abzugrenzen.

Schon 1869 unterschied LANGERHANS in den nach ihm benannten Inselapparaten A- von B-Zellen. Die den B-Zellkomplex lückenhaft umhüllenden A-Zellen sind nur etwa halb so groß wie die B-Zellen. Sie bilden einen kappenartigen Saum aus ein bis zwei Zellschichten. Aufgrund

der unterschiedlichen Anfärbbarkeit der A-Zellen nach Silberimprägnierung postulierten HELLERSTRÖM und HELLMANN argyrophile A_1 -Zellen sowie nicht argyrophile A_2 -Zellen. Die A_2 -Zellen hielten sie für die Bildungsstätte des Glucagon.

In den argyrophilen A_1 -Zellen gelang EFENDIC, HÖKFELT, HELLERSTRÖM, JOHANSSON, LUFT und ARIMURA (1975) der Nachweis eines dem Somatostatin ähnlichen Peptids. Aufgrund der engen morphologischen Beziehung zwischen A_1 -, den A_2 - und B-Zellen der Ratte vermuten HÖKFELT, EFENDIC, HELLERSTRÖM, JOHANSSON, LUFT und ARIMURA (1975) im Somatostatin einen Transmitterstoff, der in die intrainsuläre Regulation der Glucagon- und Insulinfreisetzung eingreift. Nach GERICH (1976) inhibiert Somatostatin durch wahrscheinlich direkte Einwirkung auf die A- und B-Zellen des Pankreas die Freisetzung von Glucagon und Insulin.

Die als meist geschlossener Zellkomplex im Inneren der Inseln gelegenen B-Zellen werden von einem dichten Kapillarnetz durchzogen. Im allgemeinen bilden die B-Zellen die Hauptzellmasse der Inseln. In zahlreichen Untersuchungen am Pankreas fand LOEWENECK vereinzelt kleinere Inseln mit nur wenigen oder keinen A-Zellen, während er in mittelgroßen und großen Inseln manchmal bis zu fünf Reihen von A-Zellen fand. Er spricht daher von Pankreasinseln des "B-Zelltyps" sowie von einem "A-Zellmantel". CARAMIA (1963) fand bei der Ratte eine dritte Zellart, die stark argyrophilen D-Zellen. LANGE

(1971) konnte eindeutig nachweisen, daß diese nicht zur Gruppe der A-Zellen gehören, da immunfluoreszenzmikroskopisch kein Glucagon in diesen Zellen nachzuweisen war. Im Hundepankreas konnte FORSSMANN (1976) eine weitere Zellart identifizieren. Er weist der von ihm beschriebenen F-Zelle eine Polypeptidproduktion zu, deren spezifische Wirkung noch nicht eindeutig geklärt ist.

A-Zell- zu B-Zellrelation in den Pankreasinseln beim Gesunden

Die A:B-Zellrelation beträgt beim Menschen nach FERNER 20% A-Zellen zu 80% B-Zellen. Auch CREUTZFELDT fand bei 33 menschlichen Bauchspeicheldrüsen etwa 15 bis 30% A-Zellen. In 17 Fällen waren es 32 bis 65% A-Zellen. GOMORI bekam mit 45%, MACLEAN und OLGIVIE mit 18 bis 33% und GEPTS mit bis zu 33% A-Zellen höhere Werte als FERNER.

An 6 ausgewachsenen Ratten zählte FERNER 23% A- und 77% B-Zellen aus, bei einer Streuung von $\pm 8\%$. Bei erwachsenen Wistar-Ratten fand LOEWENECK eine durchschnittliche A:B-Zellrelation von 1:2,3. Die von GROBETHY ermittelten Verhältnisse bei 4 Ratten lagen mit 18% A- und 82% B-Zellen darunter. Diese Werte entsprechen aber der A:B-Zellverteilung, die FÄHRMANN bei 20 Tage alten Rattenembryonen feststellte. Sie betrug 16,3% A- und 83,7% B-Zellen.

Nervale Versorgung des Pankreas und der Langerhans'schen Inseln

Nach LOEWENECK wird das Pankreas über periarterielle, gemischt sympathisch-parasympathische Nerven, über nicht gefäßgebundene, gemischt sympathisch-parasympathische Nerven aus den Plexus coeliacus, hepaticus und mesentericus superior, sowie über rein vagale Nerven aus dem Truncus coeliacus n. vagi innerviert.

Nervenfaseren aus diesem weitverzweigten Nervengeflecht ziehen zu jeder Insel und treten zu dieser in enge Beziehung. Die umfassende Verbreitung der Nervenaxone über das gesamte Inselorgan gewährleistet die gezielte Innervation jeder einzelnen Zelle in einer Insel und ermöglicht somit eine getrennte Innervation von A- und B-Zellen.

Nach Vagusstimulierung konnte CANETO einen Anstieg des Plasmainsulingehaltes nachweisen. ESTERHUIZEN erreichte einen erhöhten Glucagonspiegel im Venenblut einer Katze, nachdem er sympathische Pankreasnerven elektrisch (Rechteckstrom, 14 V, 100 Hz, für 4 min.) stimuliert hatte. Deshalb ordnet LORENZ die A-Zellen dem Sympathicussystem und die B-Zellen dem Vagus zu.

Hingegen konnte ESTERHUIZEN anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen am Katzenpankreas beweisen, daß sowohl A- als auch B-Zellen sympathisch und parasymp-

pathisch innerviert sind. Durch Atropininjektion an gesunden Probanden konnte BLOOM einen signifikanten Abfall des Nüchternglucagonspiegels hervorrufen und somit nachweisen, daß auch eine vagale Kontrolle der A-Zellen beim Menschen vorhanden ist. RUSSELL wies nach, daß bei einer Vagusreizung über eine Insulinhypoglykämie der Plasmaglucagonspiegel trunkulär vagotomierter Patienten niedriger als bei selektiv vagotomierten Patienten war.

A-Zell- zu B-Zellrelation in den Pankreasinseln beim Diabetiker

In den Pankreasinseln von Diabetikern fanden (zit. nach CREUTZFELDT und THEODOSSIOU, 1957) GOMORI, FERNER, HESS, VERBRÜGGEN, SEIFERT und GEPTS eine Vermehrung der A-Zellen. In 30 von 50 Fällen fand GOMORI jedoch noch eine normale A:B-Zellrelation. MACLEAN und OLGIVIE fanden bei 30 Diabetikern 24 bis 54% A-Zellen. Dabei schlossen sie jedoch nicht aus, daß es sich bei diesen Befunden lediglich um eine relative A-Zellvermehrung infolge B-Zellverminderung handeln könne. Bei 7 von 10 Diabetikern fand CREUTZFELDT 33 bis 57% A-Zellen.

Veränderungen in der Funktion des endokrinen Pankreas nach abdominellen Operationen

WALKER konnte beobachten, daß bei seinen Patienten während der Laparotomie der Glucagonspiegel auf den dreifachen Wert des präoperativen Glucagonspiegels anstieg. Die Glucagonwerte erreichten am ersten postoperativen Tag ein Maximum, wobei der Glucagonspiegel 7 mal so hoch war wie präoperativ. Signifikant erhöhte Werte konnte er bis zum vierten postoperativen Tag nachweisen. Ein signifikanter Blutzuckeranstieg konnte nur während der Operation beobachtet werden. ROSS, JOHNSTON, WELBORN, und WRIGHT fanden bei Patienten bis zu 3 Tagen nach abdominellen Operationen hohe Nüchternblutzuckerspiegel und eine verminderte Glucosetoleranz, obwohl der Plasmainsulinspiegel während dieser Zeit erhöht war. An Patienten mit unkomplizierten Bauchoperationen beobachtete BITTNER eine verminderte Glucosetoleranz bei oraler Glucosezufuhr trotz erhöhten Plasma-insulinspiegels. Erst 2 Wochen postoperativ normalisierte sich die Glucosetoleranz wieder.

Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln der Wistar-Ratte nach trunkulärer Vagotomie

Größenveränderungen an den Pankreasinseln:

An 19 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten untersuchte SCHULZE 943 Inselanschnitte der 30 Tage postoperativ entnommenen Pankreaspräparate. Zur Kontrolle untersuchte

er 574 Inselanschnitte von 10 normalen Wistar-Ratten. Er fand für die Inselflächenanschnitte der Normaltiere ($n = 574$) einen Durchschnittswert von $1,20 \text{ mm}^2$. Dieser Flächenwert unterschied sich signifikant von der mittleren Inselflächengröße trunkulär vagotomierter Ratten ($n = 19$) 30 Tage post Op., die bei $1,49 \text{ mm}^2$ lag. Auch LEUPELT konnte an 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten nachweisen, daß sich die Flächenanschnitte der Langerhans'schen Inseln 39 bis 42 Tage nach TV (= trunkuläre Vagotomie) in der Hälfte der Fälle signifikant um das Doppelte vergrößert hatten. Bei 6 Tieren entsprachen seine Befunde dem Kontrollwert für seine Normaltiere, der bei $1,07 \text{ mm}^2$ lag. SCHULZE schließt aus seinen Befunden, daß die Pankreasinseln trunkulär vagotomierter Wistar-Ratten 4 bis 6 Wochen postoperativ vergrößert sind, und zwar in der 4. bis 5. Woche nach TV um 25 bis 50%, in der 6. Woche bei der Hälfte der Tiere sogar um 100% ihrer ursprünglichen Größe. 5 bis 6 Wochen nach TV an Wistar-Ratten geben LOEWENECK und LORENZ eine signifikante Zunahme der A-Zellen an. SCHULZE schließt daraus, daß diese Vermehrung der A-Zell-Population die Ursache für die Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln in der 5. und 6. postoperativen Woche ist.

Veränderung der A:B-Zellrelation:

Eine Verschiebung des A:B-Zellverhältnisses zugunsten der A-Zellen konnte MÜLLER im Meerschweinchenpankreas erreichen, indem er die Erregungsleitung im sympathischen wie parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems

durch Pendiamid (Ganglioplegicum) unterbrach.

Den Einfluß von Vagus und Sympathicus auf die Langerhans'schen Inseln von Katzen untersuchte SERGEYEVA. Sie fand bei Überwiegen des Sympathicus (nach Durchtrennung des n. vagus unterhalb des Diaphragmas) eine Zunahme der A-Zellen und bei Überwiegen der parasympathischen Innervation (nach Durchtrennung des N. splanchnicus unterhalb des Diaphragmas) eine B-Zellzunahme. SERGEYEVA fand 3 Wochen nach Vagotomie 45% A-Zellen in den Inseln des Katzenpankreas und beobachtete nach Sympathektomie einen A-Zellschwund. Dagegen beschrieb LORENZ bis 3 Wochen nach TV eine vorübergehende Abnahme von A-Zellen, um 5 Wochen postoperativ eine überschießende A-Zellzunahme anzugeben. Er fand für normale Tiere ein A:B-Zellverhältnis von 1:2. Eine Woche nach Vagotomie war das Verhältnis 1:5, fünf Wochen danach 1:1 bis 2:1. In den Pankreasinseln der Wistar-Ratte fand LOEWENECK im Normalfall eine A:B-Zellverteilung von 1:2,3. Das Verhältnis änderte sich nach trunkulärer Vagotomie. Es betrug sechs Wochen nach TV 1:1,4. Er sah in der signifikanten Zunahme der A-Zellen 5 bis 6 Wochen nach TV eine temporäre Anpassung des endokrinen Pankreas an den signifikant erniedrigten Nüchternblutzuckergehalt.

Veränderung des Blutzuckergehaltes nach Vagotomie:

An trunkulär vagotomierten Schweinen fand LOEWENECK einen bis zu 37% erniedrigten M-Blutzuckerwert. Entspre-

chende Befunde konnte er auch an 52 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten erheben. Der Nüchternblutzucker der Kontrolltiere betrug 76,9 mg%, bei den trunkulär vagotomierten Tieren sank er signifikant um bis zu 16% ab.

Nach FROHMANN, EZDINLI und JAVID ist der Nüchternblutzucker trunkulär vagotomierter Hunde postoperativ unverändert. Im Gegensatz zu diesem Befund und in guter Übereinstimmung mit den Befunden von LOEWENECK läßt sich nach DORN bis 3 Wochen nach TV in den B-Zellen vermehrt Insulin nachweisen. LORENZ sieht darin eine aufgrund einer erhöhten Biosynthese vermehrte Insulinbildung, was zu einer vermehrten Freisetzung von Insulin und zu dem von LOEWENECK festgestellten Blutzuckerabfall führt.

PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, welchen Einfluß die trunkuläre Vagotomie auf die Relation von A:B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln hat. Dabei kommt es, nach den Voruntersuchungen von LOEWENECK, SCHULZE und LEUPELT, im wesentlichen darauf an, ob für die Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln nach trunkulärer Vagotomie die Hyperplasie und Hypertrophie eines bestimmten Zelltyps verantwortlich ist oder ob es sich um eine Volumenzunahme über eine proportionale Vermehrung aller Zelltypen handelt. Besonders berücksichtigt wurde noch, ob es sich bei den nach der trunkulären Vagotomie beobachteten Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln nur um vorübergehende Erscheinungen handelt oder ob diese für einen längeren Zeitraum zu erwarten sind.

MATERIAL UND METHODE

Aus einem Kollektiv von 42 Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 250 bis 300 g wurden 31 Ratten trunkulär vagotomiert. Eine Gruppe von 11 unbehandelten Tieren wurde scheinlaparotomiert. Die Ratten wurden präoperativ für 24 Stunden nüchtern gehalten. Einer Gruppe von 12 der insgesamt 31 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten wurde um den 30. postoperativen Tag das Pankreas entnommen. Weiteren 9 Tieren wurde am 40. und 10 Tieren am 70. postoperativen Tag das Pankreas entnommen.

Herstellung der histologischen Pankreasschnitte

Das entnommene gesamte Pankreas wurde entweder in 10% Formol oder in BOUIN'scher Lösung fixiert und in Paraffin eingeblockt. Aus diesen eingeblockten Pankreaspräparaten wurden aus unterschiedlicher Höhe 7 bis 8 μ dicke Längsschnitte vom Corpus bis zur Cauda angefertigt. Die Schnitte wurden in einer von LOEWENECK modifizierten Methode mit STAINS-ALL angefärbt.

Modifizierte Färbemethode zur Darstellung der A- und B-Zellen im Pankreas mit STAINS-ALL

Schnitte deparaffinieren, in H_2O wässern. Bei Verwendung der oben angegebenen 10% Formolfixierung ist eine Haupt- und Nachfixierung in BOUIN u n b e d i n g t erforderlich.

Nachfixierung am Schnitt mindestens 4 Tage einwirken lassen.

Danach gründlich in H_2O wässern.

Diese Prozedur kann umgangen werden, wenn die Präparate sofort in BOUIN'scher Lösung fixiert werden.

Schnitte aus Leitungswasser in 3 Portionen in Aqua bidest. wässern.

Danach Schnitte für 10 min. in Lösung 1 stellen.

Lösung 1: 70 ml Leitungswasser + 10 ml 5% H_2SO_4
+ 10 ml 2,5% $KMnO_4$

Gut mischen, zu jedem Färbevorgang frische Lösung verwenden.

Danach Schnitte 3 mal in Aqua bidest. abspülen und für 60 min. bei $40^{\circ}C$ in Lösung 2 einstellen.

Lösung 2: 80 ml Methanol + 3 ml konz. H_2SO_4 , gut mischen, für jede Küvette frisch ansetzen.

Danach Schnitte 3 mal in Aqua bidest. spülen und für 6 bis 8 min. in Lösung 3 einstellen. Die Färbung immer im Dunkeln durchführen.

Lösung 3: 0,1 g STAINS ALL in 100 ml Formamid mindestens 4 Std. schütteln, dabei dunkel abdecken. Diese Lösung 1:1 mit Leitungswasser zum Gebrauch verdünnen. Die Lösung im Dunkeln gut verschlossen aufbewahren.

Nach Färbeeinwirkung von 6 bis 8 min. in Lösung 3 Schnitte senkrecht ablaufen lassen, mit Glycerin (pH 7,4 gepuffert, eindecken, Deckglasrand mit WACKER SK 43 (Silikonkautschuk) umfahren. Die Haltedauer der Schnitte ist nur begrenzt.

Ergebnis der Färbung

Bei der Färbung waren: A-Zellen farblos bis hellrosa
B-Zellen blau
Exokrines Pankreas ziegelrot.

Photographische Technik

Die histologischen Präparate wurden unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung durchgemustert. Alle Langerhans'schen Inseln, die eine gute Differenzierung von A- gegen B-Zellen erlaubten, wurden unter 25-facher Objektiv- bei 4-facher Strahlengangvergrößerung photographiert (Kodak Pan-Atomic-X-Film). Alle Negative wurden 3-fach photographisch vergrößert. Die Abzüge zeigten somit die Langerhans'schen Inseln in 300-facher Vergrößerung.

Auswertung der Photos

Mit Hilfe des manuell-optischen Bildanalysators (KONTRON) wurden die photographierten Flächenanschnitte der Langerhans'schen Inseln planimetrisch vermessen. Dazu wurde

ein quadratisches Raster mit 5120 Meßpunkten und einer Fläche von 25600 mm^2 auf das Photo des zu vermessenden Inselflächenanschnittes gelegt. Die Rasterplatte wurde immer mit der rechten oberen Photoecke zur Deckung gebracht, um vergleichbare Verhältnisse zu erreichen. Die Inselanschnitte wurden zunächst innerhalb ihrer Grenzen mit einem opto-elektronischen Stift entlang der Rasterlinien abgefahren. In einem weiteren Arbeitsgang wurden nur die Flächenareale der B-Zellen der Inselanschnitte ebenso vermessen. Durch Subtraktion dieses Wertes von dem Gesamtflächenwert der Insel wurde der Wert für das A-Zellareal erhalten.

Die Umrechnung der Anzahl berührter Meßpunkte in einen Flächenwert geschieht nach folgender Formel:

$$F = \frac{P_I}{P_T} \cdot \frac{F_R}{V}$$

P_I = Zahl der berührten Meßpunkte

P_T = Gesamtzahl der Meßpunkte

F_R = Rasterfläche in mm^2

V = Vergrößerungsfaktor

Wird also die Anzahl der berührten Meßpunkte P_I durch

die Gesamtzahl der Rasterpunkte $P_T = 5120$ dividiert, so errechnet man damit den Bruchteil des jeweiligen Inselflächenanschnittes an der Gesamtrasterfläche F_R . Multipliziert man diese Zahl mit der Gesamtrasterfläche $F_R = 25600 \text{ mm}^2$ und dividiert durch den sich aus optischer und photographischer Vergrößerung ergebenden Faktor $V = 300$, so errechnet sich daraus die tatsächliche Größe des Inselflächenanschnittes in mm^2 .

Statistische Methode

Aus den Gesamtinselflächen sowie aus den B-Zellarealen jeder Gruppe von Wistar-Ratten wurde das arithmetische Mittel $\bar{x}$, sowie die Standardabweichung bestimmt.

Da aus der Gesamtheit der Langerhans'schen Inseln immer nur die Inselanschnitte ausgewertet wurden, die eine gute Differenzierbarkeit von A- und B-Zellen erlaubten, mußte sichergestellt werden, daß diese Auswahl in jeder der Gruppen willkürlich war. Dazu wurde in jeder der Gruppen überprüft, ob die Werte normalverteilt waren. Nachdem dies in keiner der überprüften Gruppen der Fall war, konnte ausgeschlossen werden, daß durch die willkürliche Auswahl von Inselanschnitten ein statistischer Fehler gemacht wurde.

Nachdem die Mittelwerte des gesamten Inselflächenanschnittes und des B-Zellareals in den einzelnen Gruppen untereinander nicht signifikant verschieden waren, konn-

te auch zwischen den einzelnen Gruppen ein statistischer Fehler in der Auswahl der Inselflächenanschnitte ausgeschlossen werden.

Daraufhin wurden durch Differenzbildung von den Gesamtinselflächen minus der B-Zellareale die A-Zellareale bestimmt. Diese Differenzwerte wurden einer Rangvarianzanalyse (parameterfreier Vergleich von unabhängigen Stichproben nach KRUSKAL-WALLIS) unterworfen. Diese Gruppen waren signifikant bis hochsignifkant voneinander verschieden, was durch lineare Kontraste nach DUNN für die Irrtumswahrscheinlichkeit der Standard-Normalverteilung ermittelt wurde.

Das Verhältnis B-Zellareale zu A-Zellareale wurde nach dem gleichen Verfahren (KRUSKAL-WALLIS, DUNN) überprüft. Auch hier wurden signifikante bis hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen.

BEFUNDE

1. Einzelbefunde

a) Normaltiere (Tab. 1):

Für die Gesamtfläche (A- und B-Zellareale) ergab sich aus 114 untersuchten Inselanschnitten von 11 Tieren ein arithmetisches Mittel von $\bar{x} = 9,19 \text{ mm}^2$ mit einer Standardabweichung $\text{sem} = 0,61 \text{ mm}^2$. Für die B-Zellareale ergab sich ein $\bar{x} = 6,76 \text{ mm}^2$ mit einem $\text{sem} = 0,47 \text{ mm}^2$ und für die Differenzen (Gesamtinselfläche minus B-Zellfläche = A-Zellareal) ergab sich ein $\bar{x} = 2,40 \text{ mm}^2$ mit einem $\text{sem} = 0,15 \text{ mm}^2$. Das Verhältnis A:B-Zellfläche = $1:2,85 \pm 0,08$.

Kontroll- tiere	Inselareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	B-Zellareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	Anzahl der vermessenen Inselanschnitte
1	10,74	7,43	10
2	8,38	6,19	10
3	7,01	5,26	10
4	8,11	6,3	9
5	15,70	11,92	10
6	7,24	5,08	18
7	7,86	5,89	10
8	7,02	5,25	6
9	11,34	8,04	10
10	8,43	5,72	7
11	9,54	7,34	14

Tab. 1: Übersicht der Inselverhältnisse bei den Kontrolltieren

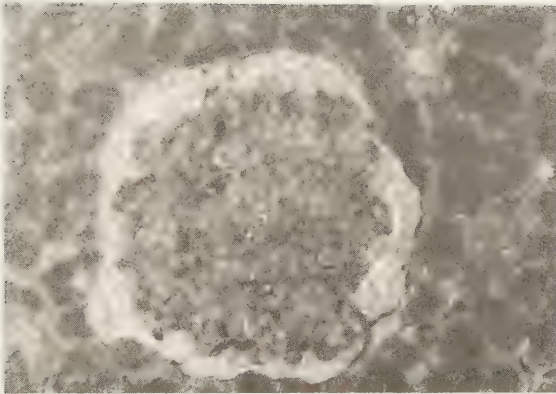


Bild 1: Normale, reichlich vaskularisierte Pankreasinsel in Bildmitte, rechts darüber Gefäßanschnitt. Gesamtinsel-
fläche 10,16 mm², A-Zellfläche 3,18 mm², B-Zellfläche 6,98 mm². Färbung modifiziert
mit STAINS-ALL, Vergr. 300fach (opt. 100fach, fotogr. 3fach).

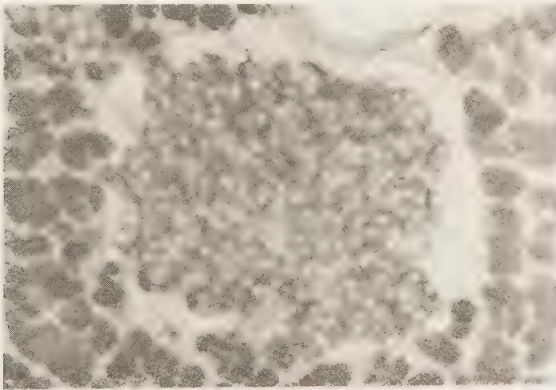


Bild 2: Normale Pankreasinsel, darüber Gefäßanschnitt. Gesamtinsel-
fläche 14,16 mm², A-Zellfläche 3,83 mm², B-Zellfläche 10,33 mm².
Färbung modifiziert mit STAINS-ALL, Vergr. 300fach.

- b) Tiere, denen 30 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde (Tab. 2):

Für die Gesamtfläche (A-Zellareale und B-Zellareale) errechnete sich aus 124 untersuchten Inselanschnitten von 12 Tieren ein arithmetisches Mittel von $\bar{x} = 9,46 \text{ mm}^2$ mit einem sem = $0,6 \text{ mm}^2$, für die B-Zellareale ein $\bar{x} = 7,07 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,49 \text{ mm}^2$ und der Differenz aus Gesamtfläche und B-Zellareal (entspricht dem A-Zellareal) ein $\bar{x} = 2,39 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,297$. Das Verhältnis A:B-Zellflächen 0 1:2,90 $\pm$ 0,09.

Tier	Inselareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	B-Zellareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	Anzahl der vermessenen Inselanschnitte
1	5,17	3,63	10
2	9,82	7,30	10
3	9,34	6,71	12
4	6,74	5,1	10
5	11,63	8,34	10
6	11,05	8,39	12
7	12,04	9,35	11
8	8,11	5,88	10
9	7,16	5,14	12
10	10,52	8,15	10
11	11,29	8,89	10
12	10,95	8,21	7

Tab. 2: Inselverhältnisse bei der Wistar-Ratte 30 Tage nach trunkulärer Vagotomie

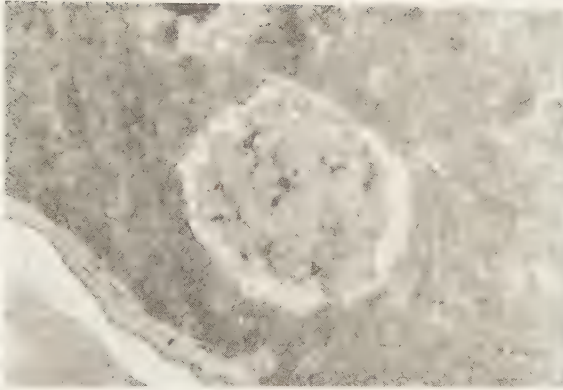


Bild 3: Kleine Pankreasinsel, 30 Tage nach TV, links darüber und darunter Gefäßanschnitte. Gesamtinselfläche $4,56 \text{ mm}^2$, A-Zellfläche $1,21 \text{ mm}^2$, B-Zellfläche $3,35 \text{ mm}^2$. Färbung modifiziert mit STAINS-ALL, Vergr. 300fach (optisch 100fach, fotografisch 3fach).

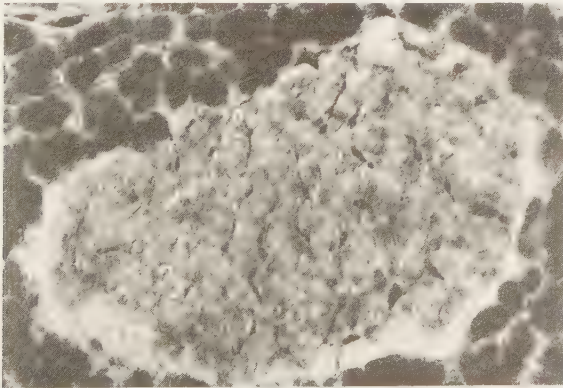


Bild 4: Große Pankreasinsel, 30 Tage nach TV. Gesamtinselfläche $15,41 \text{ mm}^2$, A-Zellfläche $2,73 \text{ mm}^2$, B-Zellfläche $12,58 \text{ mm}^2$. Färbung modifiziert mit STAINS-ALL, Vergr. 300fach.

- c) Tiere, denen 40 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde (Tab. 3):

Für die Gesamtfläche (A-Zellareale und B-Zellareale) ergab sich aus 88 untersuchten Inselanschnitten von 9 Tieren ein Mittelwert für die Gesamtfläche $\bar{x} = 9,76 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,75 \text{ mm}^2$. Der Mittelwert der B-Zellareale betrug $\bar{x} = 7,5 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,61 \text{ mm}^2$. Für die Differenz, die dem A-Zellareal entspricht, ergab sich ein Mittelwert von $\bar{x} = 2,56 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,16 \text{ mm}^2$. Das Verhältnis von A:B-Zellflächen = $1:3,39 \pm 0,14$.

Tier	Inselareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	B-Zellareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	Anzahl der vermessenen Inselanschnitte
1	9,92	7,63	11
2	9,56	7,58	11
3	7,72	6,08	11
4	14,36	10,02	9
5	11,29	9,29	11
6	10,01	7,71	8
7	8,32	4,56	8
8	6,49	5,12	9
9	10,02	7,77	10

Tab. 3: Verhältnisse in den Langerhans'schen Inseln der Wistar-Ratte 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie

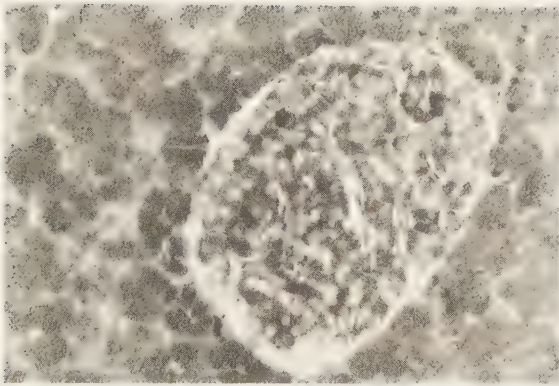


Bild 5: Mittelgroße Pankreasinsel mit schmalem A-Zellsaum, 40 Tage nach TV. Gesamtinsel­fläche 8,59 mm², A-Zellfläche 1,4 mm², B-Zell­fläche 7,16 mm². Färbung modifiziert mit STAINS-ALL, 300fach vergr.

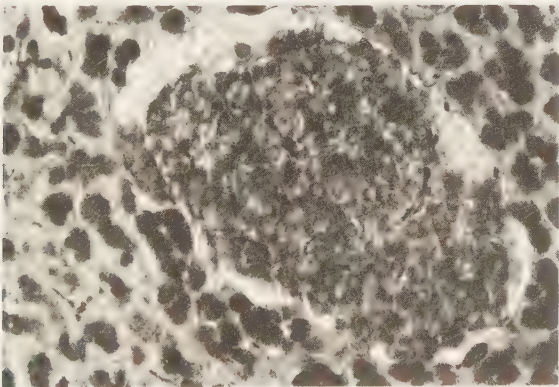


Bild 6: Mittelgroße Pankreasinsel 70 Tage nach TV, Gesamtinsel­fläche 11,91 mm², A-Zellfläche 2,19 mm², B-Zell­fläche 9,71 mm². Färbung modifiziert mit STAINS-ALL, Vergr. 300fach (100fach opt., 3fach fotografisch).

- d) Tiere, denen 70 Tage nach TV das Pankreas entnommen wurde (Tab. 4):

Für die Gesamtfläche (A-Zellareale und B-Zellareale) errechnete sich aus 108 untersuchten Inselanschnitten von 10 Tieren ein Mittelwert $\bar{x} = 8,96 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,54 \text{ mm}^2$. Der Mittelwert der B-Zellareale betrug $\bar{x} = 7,05 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,45 \text{ mm}^2$. Für die Differenz aus Gesamtfläche und B-Zellfläche ergab sich $\bar{x} = 1,91 \text{ mm}^2/\text{sem} = 0,1 \text{ mm}^2$. Das Verhältnis A:B-Zellflächen = $1:3,70 \pm 0,12$.

Tier	Inselareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	B-Zellareal $\bar{x} = \text{mm}^2$	Anzahl der vermessenen Inselanschnitte
1	12,06	9,29	11
2	7,85	6,27	11
3	9,6	7,59	10
4	8,44	6,74	11
5	8,53	7,02	11
6	6,62	5,31	10
7	12,59	10,28	11
8	9,64	7,72	10
9	4,89	3,48	11
10	9,58	3,43	11

Tab. 4: Verhältnisse in den Langerhans'schen Inseln von Wistar-Ratten 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie

2. Zusammenfassung der Einzelbefunde

In Tabelle 5 sind Angaben über Zahl und Größe (und deren statistische Absicherung) von den ausgewählten Inselflächenanschnitten 30, 40 und 70 Tage nach TV und von Kontrolltieren zusammengestellt. Die jeweiligen mittleren Gesamtinselflächen der ausgewählten Inseln zeigen keine signifikanten Größenveränderungen.

In der Tabelle 6 sind die entsprechenden Angaben (Zahl, Fläche $\pm$ stat. Absicherung) nur für die ausgewählten A-Zellflächen, in der Tabelle 7 nur für die ausgesuchten B-Zellflächen zu finden.

Den interessantesten Befund habe ich in der Tabelle 8 zusammengestellt. Es zeigte sich nämlich, daß - bei den von mir entsprechend der guten Differenzierbarkeit von A- und B-Zellen ausgesuchten Langerhans'schen Inseln - die Relation von A:B Zellflächen sich nach einer trunkulären Vagotomie zunehmend zu Gunsten der B-Zellflächen

Wistar-Ratten	Vermessene Inselflächenanschnitte	Inselflächenanschnitte $\bar{x}$ (mm ²)	sem (mm ²)	%-Veränderung (Kontrolltier = 100%)
Kontrolltiere	114	9,19	$\pm 0,61$	-
30 Tage nach TV	124	9,46	$\pm 0,6$	+ 2,95%
40 Tage nach TV	88	9,76	$\pm 0,75$	+ 6,25%
70 Tage nach TV	108	8,96	$\pm 0,54$	- 2,43%

Tab. 5: Veränderung der Gesamtinselanschnitte nach trunkulärer Vagotomie

Wistar-Ratten	A-Zellareale $\bar{x}$ (mm ²)	sem (mm ²)	%-Veränderung (Kontrolltiere = 100%)	Anzahl der vermessenen Inselanschnitte
Kontrolltiere	2,42	$\pm 0,16$	-	114
30 Tage nach TV	2,39	$\pm 0,12$	- 1,33%	124
40 Tage nach TV	2,26	$\pm 0,16$	- 6,62%	88
70 Tage nach TV	1,91	$\pm 0,10$	- 21,19%	108

Tab. 6: Veränderung der A-Zellareale nach trunkulärer Vagotomie (p 0,01; n = 434)

verschiebt. Bei gleichbleibender Inselgröße bedeutet dies eine signifikante Abnahme der A-Zellfläche, was auch aus der Tabelle 6 ersichtlich ist.

Wistar-Ratten	Vermessene Inselanschnitte	B-Zellareale $\bar{x}$ (mm ²)	sem (mm ²)	%-Veränderung (Kontrolltiere = 100%)
Kontrolltiere	114	6,76	$\pm 0,47$	-
30 Tage nach TV	124	7,07	$\pm 0,49$	+ 4,48%
40 Tage nach TV	88	7,50	$\pm 0,61$	+ 10,9%
70 Tage nach TV	108	7,05	$\pm 0,45$	+ 4,28%

Tab. 7: Veränderung der B-Zellflächenanschnitte nach trunkulärer Vagotomie

Wistar-Ratten	Vermessene Insel- anschnitte	A:B-Zellareale $\bar{x}$	sq (mm ²)	%-Veränderung (Kon- trolltiere = 100%)
Kontrolltiere	114	1:2,85	$\pm 0,08$	-
30 Tage nach TV	124	1:2,90	$\pm 0,09$	+ 1,75%
40 Tage nach TV	88	1:3,39	$\pm 0,14$	+ 18,9%
70 Tage nach TV	108	1:3,70	$\pm 0,12$	+ 29,8%

Tab. 8: Veränderung des Verhältnisses A:B-Zellareale nach TV (p 0,05; n = 434)

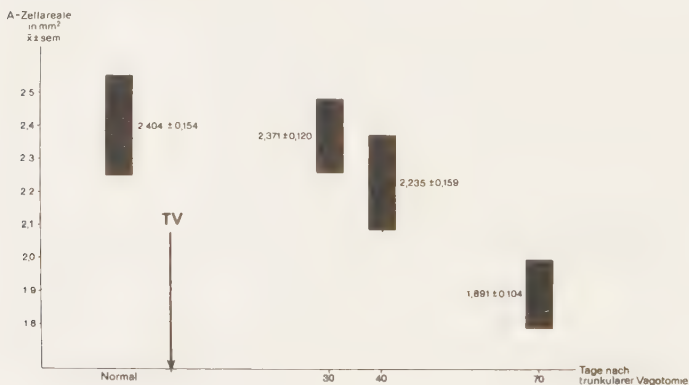
3. Statistische Absicherung

Bei keiner der Gruppen (Normaltiere, 30, 40 und 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie) wurde Normalverteilung festgestellt. Auch unter den Gruppen konnte ich keine Normalverteilung feststellen. Die Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS zeigte, daß sowohl die Gesamtflächen als auch die B-Zellareale der einzelnen Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden waren. Die A-Zellareale, errechnet als Differenzen zwischen Gesamtflächen und B-Zellarealen, waren in den einzelnen Gruppen signifikant ($p < 0,01$) verschieden. Auch der aus B-Zellarealen und A-Zellarealen gebildete Quotient zeigte von Gruppe zu Gruppe signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede (Tab. 8).

4. Ergebnisse

Die Fläche der A-Zellen betrug bei Normaltieren $2,4 \text{ mm}^2$, 30 Tage nach trunkulärer Vagotomie $2,4 \text{ mm}^2$, 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie $2,2 \text{ mm}^2$ und 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie $1,9 \text{ mm}^2$ (Abb. 1).

Abb. 1: Veränderungen der A-Zellareale nach trunkulärer Vagotomie ($p < 0,01$)



Setzt man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen für die Gesamtinselflächen mit 100% an, so errechnet sich die prozentuale Verteilung von A- und B-Zellflächen wie folgt (Abb. 2):

Kontrolltiere: 27,9 % A-Zellflächen; 72,1 B-Zellflächen
30 Tage nach TV: 28,3% A-Zellflächen; 71,7% B-Zellflächen

40 Tage nach TV: 25,7% A-Zellflächen; 74,3% B-Zellflächen

70 Tage nach TV: 23,7% A-Zellflächen; 76,3% B-Zellflächen

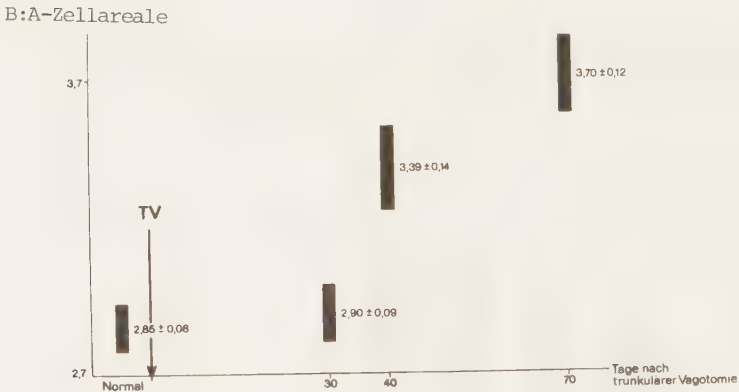
Abb. 2: Relation von A-:B-Zellarealen im Pankreas der Wistar-Ratte nach trunkulärer Vagotomie



Das Verhältnis A:B-Zellareale beträgt bei den Normaltieren $1:2,85 \pm 0,08$. Bei den Tieren 30 Tage nach trunkulärer Vagotomie beträgt dieses Verhältnis $1:2,90 \pm$

0,09, 40 Tage danach $1:3,39 \pm 0,14$ und 70 Tage danach $1:3,70 \pm 0,12$ (Abb. 3).

Abb. 3: Veränderung des Verhältnisses B:A-Zellareale nach trunkulärer Vagotomie ($p < 0,05$)



Die B-Zellareale 30, 40 und 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie sind untereinander und gegen den Kontrollwert nicht signifikant verschieden. Auch die Gesamtflächenzunahme, die an den Inseln der Tiere 30 bzw. 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie beobachtet wurde und die Inselnabnahme 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie sind - verglichen mit dem Wert für Normaltiere - nicht signifikant.

DISKUSSION

Einen Zusammenhang zwischen Insulinfreisetzung und N.vagus stellten schon 1925 bzw. 1927 CLARK und LA BARRE in ihren Experimenten fest. Durch Stimulierung des Parasympathicus konnte CLARK über eine gesteigerte Insulinfreisetzung eine Blutzuckererniedrigung hervorrufen. Nach Vagotomie konnte er für einige Wochen eine erhöhte Blutzuckertoleranz nachweisen, die sich jedoch normalisierte und zuletzt sogar erniedrigte Werte annahm. Die von mir gefundene Verkleinerung der A-Zellflächen sowie die Vergrößerung der B-Zellflächen könnte diese Befunde untermauern.

COUPLAND und später ESTERHUIZEN konnten histologisch nachweisen, dass die B-Zellen der Pankreasinseln in engem Zusammenhang mit cholinergen Nervenendigungen stehen. Pharmakologische Studien von LOUBATIERES-MARIANI zeigten, daß nach Acethylcholingaben schnell Insulin freigesetzt wird.

Nach direkter, elektrischer Vagusstimulierung konnten DANIEL und HENDERSON sowie BLOOM in Tierversuchen zeigen, dass eine Insulin- und Glucagonfreisetzung auftrat. RANQUIST erzeugte durch bilaterale Vagotomie einen zeitweiligen Abfall des Blutzuckerspiegels und eine zweitweise verminderte Blutzuckertoleranz mit einem Maximum um den 3. bis 5. postoperativen Tag. Zwei bis drei Wochen nach Vagotomie normalisierte sich der Blutzuckerspiegel. Es stellt sich die Frage, ob die von mir gefundene Zunahme der B-Zell-

areale nach trunkulärer Vagotomie auf einer B-Zellzunahme oder nur auf einer B-Zellhypertrophie beruht.

Nach selektiver gastral Vagotomie mit Pyloroplastik sind nach BITTNER erniedrigte Nüchternblutzuckerwerte zu erwarten. Auch stellt er im oralen Glucosebelastungstest nach intra-abdominellen Operationen hohe Plasma-insulinwerte bei gleichzeitig verminderter Glucose-toleranz fest. BITTNER erklärt sich dies mit dem Einfluß enteraler Faktoren und mit einer erhöhten "Leberdurchlässigkeit" für die unmittelbar resorbierte Glucose, wodurch in der frühen postoperativen Phase ein stärkerer hyperglykämischer Reiz für den Inselapparat resultieren soll. Die verminderte Glucosetoleranz führt er auf einen durch Glycogenolyse und Glyconeogenese vergrößerten Glucosepool zurück. Der Autor vergleicht den postoperativen Patienten damit in seiner Glucoseverwertung mit dem Diabetiker, bei dem die Glucoseaufnahme der Leber signifikant vermindert ist. In der frühen postoperativen Phase nach intraabdominellen Operationen fand WALKER signifikant erhöhte Glucosespiegel, die den von BITTNER beschriebenen vergrößerten postoperativen Glucosepool nach Eingriffen in der Bauchhöhle erklären könnten. Der Nüchternblutzucker trunkulär vagotomierter Hunde ist nach FROHMANN, EZDINLI und JAVID postoperativ gegenüber den Normalwerten nicht verändert. Hingegen stellten LOEWENECK, BRÜCKNER, MAASS, APPEL und SCHMIDT an Ratten und Schweinen 3 bis 10 Wochen nach trunkulärer Vagotomie einen signifikanten Abfall der Nüchtern-

blutzuckerwerte fest. Die Autoren bringen diese Befunde mit postoperativen Veränderungen am Pankreas in Verbindung. In der relativen Zunahme der A-Zellen zu den B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln sehen sie eine Reaktion des Inselapparats auf den erniedrigten Nüchternblutzucker. Diese Befunde stehen dann nicht in Einklang mit der von mir gemachten Feststellung, daß sich das Verhältnis A:B-Zellflächen zugunsten der B-Zellflächen verschiebt, wenn man davon ausgeht, daß eine Zellflächenverschiebung einer gleichsinnigen Zellverschiebung entspricht. Die verlängerte Resorptionszeit nach trunkulärer Vagotomie führt, im Vergleich zu ebenfalls nüchtern gehaltenen Normaltieren, zu einem erhöhten Insulinspiegel. Eine Bestätigung dieser Ansicht kann in den kürzlich von BITTNER, BERGER, KRAAS und ROSCHER gefundenen Ergebnissen gesehen werden. Die Autoren fanden, daß bei Patienten mit selektiver gastraler Vagotomie und Pyloroplastik der Insulinspiegel verglichen mit Kontrollpatienten erhöht war.

Die von LOEWENECK, BRÜCKNER, MAASS, APPEL und SCHMIDT angenommene Zunahme der A-Zellen konnte in meinen Untersuchungen nicht bestätigt werden, da ich nur A-Zellflächen vermessen habe und ein Zusammenhang zwischen A-Zellveränderungen und A-Zellflächenveränderungen erst noch hergestellt werden müßte. Wohl aber stehen die von LOEWENECK 30 und 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie bei Wistar-Ratten gefundenen signifikant erniedrigten N-Blutzuckerwerte von 64,9 mg% und 69,3mg% (Normaltiere =

76,9 mg%) in gutem Einklang mit der in meinen Untersuchungen gefundenen Zunahme von B-Zellarealen 30, 40 und 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie. Auch die Abnahme der A-Zellareale nach trunkulärer Vagotomie steht nicht im Widerspruch zu den von LOEWENECK beschriebenen N-Blutzuckerwerten.

LEUPELT und SCHULZE konnten nachweisen, daß die Langerhans'schen Inseln 30 bzw. 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie signifikant vergrößert waren. Die Zahl der A-Zellen nimmt nach DORN und LORENZ vorübergehend bis 3 Wochen nach trunkulärer Vagotomie ab. Diese Befunde könnten darauf hinweisen, daß die von mir gefundene Abnahme der A-Zellareale 3 Wochen nach trunkulärer Vagotomie (um 1,38%) auf einer A-Zellhypoplasie beruht. Auch der von LOEWENECK beobachtete signifikante Abfall des Nüchternblutzuckers 4 bis 5 Wochen nach trunkulärer Vagotomie steht mit den von mir gefundenen Ergebnissen im Einklang, wobei 30 Tage nach trunkulärer Vagotomie die B-Zellareale um 4,48% und 40 Tage danach um 10,9% größer sind als bei den Kontrolltieren.

Nach Blockierung der vegetativen Innervation des Meer-schweinchenpankreas mit Pendiamid (Ganglioplegicum) stellt MÜLLER fest, daß sich das A:B-Zellverhältnis zugunsten der A-Zellen verschob. Den Einfluß von Vagus und Sympathicus auf die Langerhans'schen Inseln untersuchte SERGEYEVA und fand bei Überwiegen des Sympathicotonus eine Zunahme der A-Zellen und bei Stimulierung des

Vagus eine B-Zellenvermehrung. Sie fand 3 Wochen nach Vagotomie in den Inseln des Katzenpankreas 45% A-Zellen und beobachtete nach Sympathektomie einen A-Zellschwund. Genau das Gegenteil beschrieb LORENZ. Er beobachtete bis 3 Wochen nach trunkulärer Vagotomie eine vorübergehende Abnahme der A-Zellen, die dann 5 Wochen postoperativ überschießend zunahmen. Er fand bei gesunden Wistar-Ratten ein A:B-Zellverhältnis von 1:2. Eine Woche nach Vagotomie veränderte sich das Verhältnis A:B-Zellen auf 1:5 und 5 Wochen nach trunkulärer Vagotomie war es 1:1 bis 2:1. 6 Wochen nach trunkulärer Vagotomie fand LOEWENECK an Wistar-Ratten ein A:B-Zellverhältnis von 1:1,4. Eigene Untersuchungen zeigen, daß 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie das Verhältnis A:B-Zellflächen wie 1:3,39 ist.

Konsequenzen beim Diabetes mellitus

Nach einer Arginin-Infusion beim Diabetiker beobachteten AQUILAR-PARADA und UNGER einen gegenüber Gesunden um 25,9 bzw. 38,4% höheren Glucagonspiegel. UNGER vermutet, daß beim Diabetiker die A-Zellfunktion unangemessen angewachsen ist. GERICH fand bei insulinpflichtigen Diabetikern einen gegenüber Gesunden sogar um das Zwei- bis Dreifache erhöhten Glucagonspiegel. RAPTIS postuliert einen "Feedback-Mechanismus" zwischen Insulin- und Glucagonfreisetzung, woraus er folgert, daß bei Fehlen der endogenen Insulinsekretion, wie beim Diabetiker der Fall, eine Hyperglucagonämie resultieren

könnte. Dieser nach Arginin-Infusion bei Diabetikern postprandial gegenüber Gesunden erhöhte Glucagonspiegel korrespondiert mit den Befunden von GOMORI, FERNER, HESS, TERRBRÜGGEN, SEIFERT, GEPTS, MACLEAN und OLGIVIE sowie CREUTZFELDT, die bei Untersuchungen am Pankreas von Diabetikern eine Vermehrung der A-Zellpopulation in den Langerhans'schen Inseln beobachteten.

Da eigene Untersuchungen am Pankreas der Wistar-Ratte zeigten, daß 30, 40 und 70 Tage nach trunkulärer Vagotomie eine Verkleinerung der A-Zellareale gegenüber der von Kontrolltieren eintritt, wäre zu untersuchen, ob und inwieweit durch die trunkuläre Vagotomie in die Stoffwechsellage des Diabetikers eingegriffen werden könnte. Da nach SCHATZ und UNGER der Hyperglucagonämie im Diabetes mellitus eine pathogenetische Bedeutung zukommt, und von verschiedenen Autoren A-Zellpopulationsvermehrungen beobachtet wurden, wäre zu prüfen, ob in der Langerhans'schen Insel des Diabetikers durch trunkuläre Vagotomie eine Verringerung der A-Zellen und eine Vermehrung der B-Zellen möglich wäre. Voraussetzung hierfür wäre, daß weitere Untersuchungen zeigen, ob eine Vergrößerung der B-Zellareale einer B-Zellvermehrung und eine Verkleinerung der A-Zellareale einer A-Zellverringerung (jeweils nach trunkulärer Vagotomie) gleichkommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Pankreaslängsanschnitte ($n = 434$) von 42 Wistar-Ratten durchgemustert, deren Langerhans'sche Inseln über eine modifizierte STAINS-ALL-Färbung eine gute Differenzierbarkeit von A- und B-Zellen erlaubten. Unter den 42 Ratten waren 11 scheinoperierte Kontrolltiere, 12 trunkulär vagotomierte Tiere, deren Pankreas 30 Tage postoperativ entnommen wurde, 9 trunkulär vagotomierte Tiere, denen 40 Tage postoperativ, und 10 trunkulär vagotomierte Tiere, denen 70 Tage postoperativ das Pankreas entnommen wurde.

30 Tage nach TV waren die ausgewählten B-Zellareale ($\bar{x} = 7,07 \text{ mm}^2$) um 4,48%, 40 Tage nach TV ($\bar{x} = 7,50 \text{ mm}^2$) um 10,9% und 70 Tage nach TV ($\bar{x} = 7,05 \text{ mm}^2$) um 4,28% größer als der Vergleichswert bei den Kontrolltieren ($\bar{x} = 6,76 \text{ mm}^2$), alle Werte waren aber nicht signifikant.

Der Quotient A:B-Zellfläche betrug bei den Kontrolltieren $1:2,85 \pm 0,08$. Er erhöhte sich 30 Tage nach TV geringfügig um 1,38% auf $1:2,90 \pm 0,09$, 40 Tage nach TV war der Quotient um 7,03% auf $1:3,39 \pm 0,40$ und 70 Tage nach TV um 21,34% auf $1:3,70 \pm 0,12$ zugunsten der B-Zellen verschoben. Diese Relationsverschiebungen waren mit $p < 0,05$ signifikant.

Die A-Zellareale werden nach TV kleiner. Während der Mittelwert für die A-Zellflächen bei den 10 Kontrolltieren $2,404 \pm 0,154 \text{ mm}^2$ ($n = 114$) betrug, lag der Mittelwert 30 Tage nach TV signifikant ($p < 0,01$) niedriger bei $2,371 \pm 0,120$ ($n = 124$). Der Mittelwert für die A-Zellflächen betrug 40 Tage nach TV $2,238 \pm 0,159 \text{ mm}^2$ ($p < 0,01$; $n = 88$) und 70 Tage nach TV lag der Mittelwert bei $1,891 \pm 0,104 \text{ mm}^2$ ($p < 0,01$; $n = 108$).

LITERATUR

- BITTNER, R., H.G. BEGER, E. KRAAS, R. ROSCHER:
Glucosetoleranz und Insulinsekretion bei oraler
und intravenöser Glukosebelastung nach intraab-
dominellen Operationen. Langenbecks Arch.Chir.
338, 43-54 (1975).
- BITTNER, R., H.G. BEGER, E. KRAAS, R. ROSCHER:
Glucose tolerance and insulin secretion after
selective and gastric vagotomy and pyloroplasty.
Surg.Res.Soc., Winter Meeting Kings-College
Hospital 1975.
- BLOOM, S.R., N.J.A. VAUGHAN, R.C.G. RUSSELL:
Vagal control of glucagon release in man. Lancet
2, 546-549 (1974).
- CARAMIA, F.:
Electron microscopic description of a third type
in the islets of the rat pancreas. Amer.J.Anat.
112, 53-64 (1963).
- CLARK, G.A.:
The influence of the vagus on the islets of
Langerhans, Part. I. Vagus hyperglycemia.
J. Physiol. 59, 466-471 (1924).
- CLARK, G.A.:
The influence of the vagus on the islets of
Langerhans. Part II. The effect of cutting the
vagus upon sugar tolerance. J. Physiol. 61,
576-582 (1962).
- CREUTZFELDT, W., A. THEODOSSIOU:
Die Relation der A- und B-Zellen in den Pankreas-
inseln bei Nichtdiabetikern und Diabetikern.
Beiträge path. Anat. 117, 235-252 (1957).

DANIEL, P.M. and J.R. HENDERSON:

The effect of vagal stimulation on plasma insulin and glucose levels in the baboon. *J. Physiol.* (London) 192, 317-327 (1967).

DORN, A., D. LORENZ, J. PETERMANN, R. BECKERT:

Histochemischer Insulinnachweis in Langerhansschen Inseln nach trunkulärer Vagotomie. *Act. histochem.* 47, 42-48, (1973).

EFENDIC, S., T. HÖKFELT, C. HELLERSTRÖM, O. JOHANSSON, R. LUFT, A. ARIMURA:

Immunohistochemical evidence for the presence of somatostatinlike immunoreactivity in the A₁-cells of rat pancreas. *Diabetologica* 11, 339 (1975).

ESTERHUIZEN, A.C., T.L. B. SPRIGGS, J.D. LEVER:

Nature of islet-cell innervation in the cat pancreas. *Diabetes* 17, 33-36 (1968).

ESTERHUIZEN, A.C., T.L.B. SPRIGGS, J.D. LEVER, S.L. HOWELL:

Ultrastructure of the A-cells of cat islets of Langerhans following sympathetic stimulation of glucagon secretion. *J.Cell.Biol.* 46, 593-599 (1970).

FEHRMANN, P., R. KRAUSE, H. HAHN v. DORSCH, R. SULZMANN:

Histotopochemische Untersuchungen an Langerhansschen Inseln des Pankreas von fetalen und neugeborenen Wistar-Ratten. Ein Beitrag zur Entwicklung der Ratteninsel. *Act.histochem.* 49, 1-16 (1974).

FERNER, H.

Das Inselsystem des Pankreas. Thieme. Stuttgart 1952.

FROHMAN, L.A., E.Z. EZDINLI, R. JAVID:

Effect of vagotomy and vagal stimulation on the insulin secretion. *Diabetes* 16, 443-448 (1967).

FORSSMANN, W.G., V. HELMSTAEDTER, J. METZ, J. GREENBERG u.
R.E. CHANCE:

The identification of the F-cell in the dog pancreas
as the pancreatic polypeptide producing cell.
Histochemistry 50, 281-290 (1977).

GERICH, J.E.:

Abnormal pancreatic glucagon secretion and post-
prandial hyperglycemia in diabetes mellitus. J.
Amer.med.Ass. 234, 159 (1975).

GERICH, J.E.:

Somatostatin und Glukagon. Selecta 14, 1352 (1976).

HÖKFELDT, T., S. EFENDIC, C. HELLERSTRÖM, D. JOHANSSON,
D. LUFT, A. ARIMURA:

Cellular localization of somatostatin in endocrine-
like cells and neurons of the rat with special
reference to the A₁-cells of the pancreatic islets
and to the hypothalamus. Act.endocrinol., Suppl.
5-41 (1975).

LA BARRE, J.:

Sur l'augmentation de la teneur en insuline du
sang veineux pancréatique après excitation du
nerf vague. Compt.rend.Soc.Biol. (Paris) 96,
193-196 (1927).

LANGE, R.H.: A light and electron microscopic study, in-
cluding immunohistochemistry on non- -cells in the
islets of Langerhans (frog, rat), with special
reference to the number of cell types. Memoirs
Soc. for Endocr. 19, 457-467 (1971).

LEUPELT, H.:

Veränderungen an den Langerhansschen Inseln der
Wistar-Ratte 39 bis 42 Tage nach trunkulärer
Vagotomie. Med.Diss., Univ. München 1978.

LOEWENECK, H.:

Vagotomie und Pankreasinnervation. Langenbecks
Arch.Chir. 324, 44-59 (1969).

LOEWENECK, H., W.L. BRÜCKNER, U. MAASS, G. APPEL, G.P. SCHMIDT:

Die Funktion des Pankreas nach trunkulärer Vagotomie. Eine tierexperimentelle Studie am Schwein und an der Ratte. Z.Gastroenterol. 4, 457-463 (1975).

LORENZ, D., A. DORN, J. PETERMANN, R. REDING:

Histologische und histochemische Untersuchungen an den Langerhansschen Inseln und am exokrinen Pankreasgewebe von Ratten vor und nach trunkulärer Vagotomie. Act. histochem. 43, 321-332 (1972).

LORENZ, D., J. PETERMANN, A. DORN, R. REDING, R. BECKERT:

Immunohistochemischer Nachweis der Änderung der Anzahl glukagonbildender Zellen in Langerhansschen Inseln nach trunkulärer Vagotomie. Act.histochem. 47, 15-24 (1973).

LORENZ, D., J. PETERMANN, A. DORN, R. REDING, R. BECKERT, M. ZIEGLER:

Immunohistochemischer Insulinnachweis in Langerhansschen Inseln der Ratte nach trunkulärer Vagotomie. Act.histochem. 49, 51-56 (1974).

LOUBATIERES-MARIANI, J. CHAPAL, R. ALRIC and A. LOUBATIERES:

Studies of the cholinergic receptors involved in the secretion of insulin using isolated perfused rat pancreas. Diabetologia 9, 439-446 (1973).

MERKLE, U., H. HOFFMANN:

Histologische Studie an den Zellen der Langerhansschen Inseln. Z.mikr. anat.Forsch. 88, 884-904 (1974).

MÜLLER, W.:

Über Zellverschiebungen in den Langerhansschen Inseln nach Ganglienblockade. Act.neurovegetat. 9, 322-329 (1954).

RANQUIST, R.C.:

The effect of the vagus nerves on sugar tolerance in dogs. Amer.J.Physiol. 108, 210-214 (1934).

- ROSS, H., I.D.A. JOHNSTON, T.A. WELBORN, A.D. WRIGHT:
Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone, and hydrocortisone. *Lancet* II, 563-566 (1966).
- RUSSELL, R.C.G., J.P.S. THOMPSON, S.R. BLOOM:
The effect of truncal and selective vagotomy on the release of pancreatic glucagon, insulin, and enteroglucagon. *Brit.J.Surg.* 61, 821-824 (1974).
- SCHULZE, R.: Veränderungen an den Langerhansschen Inseln der Wistar-Ratte 29 bis 34 Tage nach trunkulärer Vagotomie. Inaugural Dissertation, Med. Fachbereich Univ. München 1978.
- SERGEYEVA, M.A.:
Microscopic changes in the islands of Langerhans produced by sympathetic and parasympathetic stimulation in the cat. *Anat.Rec.* 77, 297-317 (1940).
- SERGEYEVA, M.A.:
Numerical changes of A- and B-cells of the islands of Langerhans produced by sympathetic and parasympathetic stimulation in the cat pancreas. *Rev. Canad.Biol.* 2, 495-500 (1943).
- UNGER, R.H., E. AGUILAR-PARADA, W.A. MÜLLER:
Studies of pancreatic alpha-cell function in normal and diabetic subjects. *J.Clin.Invest.* 49, 837-848 (1970).
- UNGER, R.H., L. ORCI:
The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* I, 14-15 (1975).
- WALKER, S., R.C.G. RUSSELL, S.R. BLOOM:
The effect of surgical operations on levels of pancreatic glucagon in plasma. *Brit.J.Surg.* 61, (1974).

Herrn Prof. Dr. H. Loeweneck möchte ich für die Überlassung des Themas und die vielen Hinweise und Ratschläge sehr herzlich danken.

Besonderer Dank gilt Frau U. Maass für die Anfertigung der Präparate und Frau G. Klauda für die perfekte Schreibarbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Karl HANDSCHUH, wurde am 5. April 1950 als zweites Kind des selbständigen Kaufmanns Ignaz HANDSCHUH und seiner Ehefrau Helga, geb. ZULEGER, in Dünzing/Ingolstadt geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich in Töging/Inn die Volksschule und anschliessend von 1961 bis 1969 das Gymnasium in Mühldorf, die Realschule in Altötting und das Gymnasium in Pfarrkirchen. Von 1969 bis 1971 besuchte ich das Rupprechtgymnasium in München, wo ich im Juni 1971 das Abitur machte.

Von Juli 1971 bis Herbst 1972 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei einer Fernmeldeeinheit in München ab.

Zum Wintersemester 1972/1973 nahm ich mein Studium in Physik/Chemie an der Universität München auf. Im Wintersemester 1974/1975 wechselte ich zum Studium der Humanmedizin, das ich im Herbst 1979 mit der ärztlichen Prüfung beendet habe.

München, im Oktober 1978

